

# Guia per a la verificació dels sistemes de mesura de magnituds biològiques per a l'acreditació segons la norma ISO 15189

Jaume Miró Balagué  
Xavier Fuentes Arderiu  
Anna Jardi Baiges  
Mariano Martínez Casademont  
Cruz Pastor Ferrer  
Begoña Pérez Remón  
Pilar Planells Torres  
Àngels Vilanova Navarro

Comissió d'Harmonització. Unitat de Negoci Corporatiu de Suport al Diagnòstic i al Tractament.  
Institut Català de la Salut. Barcelona.

## Introducció

La norma ISO 15189 (1) estableix que el laboratori clínic només podrà emprar procediments validats, de manera que les validacions siguin tan exhaustives com calgui per tal que es garanteixin les necessitats de cada cas.

5.5.1 El laboratori ha d'utilitzar procediments analítics, inclosos els emprats per prendre mostres, que compleixin les necessitats dels usuaris dels serveis del laboratori i siguin apropiats per a les anàlisis a realitzar. Els procediments preferits són aquells que s'han publicat en manuals de prestigi reconegut, en textos o publicacions avaluats per homòlegs, o en directrius internacionals, nacionals o regionals. Si s'utilitzen procediments propis, han d'estar validats de forma apropiada per a la utilització prevista i totalment documentats.

5.5.2 [...] Els mètodes i procediments seleccionats han de ser avaluats i cal comprovar que donin resultats satisfactoris abans de ser emprats per a exàmens mèdics [...].

5.5.3 [...] Cada nova versió dels equips de reactius que incorporin canvis importants dels reactius o del procediment d'ús, han de ser verificats per comprovar la seva funcionalitat i idoneïtat per a la utilització prevista [...].

D'altra banda, també estableix que el laboratori és responsable que els equipaments siguin els apropiats per a la funció que tenen encomanada. Dintre del concepte d'equipament s'hi inclou els sistemes de mesura i altres analitzadors, materials de referència, reactius i d'altres materials fungibles.

5.3.2 Cal veure que l'equipament (des de la seva instal·lació i periòdicament) és capaç d'assolir les prestacions requerides i ha de

complir les especificacions rellevants per a les anàlisis que haurà d'efectuar.

Quan els sistemes són subministrats íntegrament per la indústria cal tenir en compte que aquests productes estan sotmesos a la directiva 98/79 de la Comissió Europea sobre els productes sanitaris per al diagnòstic *in vitro*, que estableix que els fabricants han de validar els sistemes de mesura que fabriquen i subministren amb la marca "CE" (2). Aquest aspecte és clau a l'hora d'establir les obligacions del laboratori clínic per garantir mitjançant proves objectives que un sistema de mesura satisfà els requisits especificats (3). Això no obstant, en el procés de transport o instal·lació és poden produir desviacions respecte de les condicions en què el fabricant va fer la validació del sistema de mesura.

En aquest document es presenta una proposta sobre què ha de fer el laboratori clínic per verificar que les característiques metrològiques prèviament validades dels sistemes de mesura de magnituds biològiques es mantenen. L'abast del document es circumscriu als sistemes de mesura de magnituds amb resultats pertanyents a l'escala racional, o sigui quantitativus.

#### **Vocabulari (4)**

**procediment de mesura:** descripció detallada d'una mesura d'acord amb un o més principis de mesura i a un mètode de mesura determinat, basat en un model de mesura i que inclou tots els càlculs necessaris per obtenir un resultat de mesura

EXEMPLE: Un document que conté unes instruccions de treball per mesurar la concentració de leucòcits en la sang.

**sistema de mesura:** conjunt d'un o diversos instruments de mesura i sovint d'altres dispositius, incloent-hi, si cal, reactius o altres subministraments, ajuntats i adaptats per proporcionar informacions destinades a l'obtenció de valors de magnituds mesurats dintre d'uns intervals especificats, per a magnituds especificades

NOTA 1: Els analitzadors emprats en el laboratori clínic per mesurar una o més magnituds biològiques són sistemes de mesura.

NOTA 2: Per usar un sistema de mesura cal un procediment de mesura apropiat.

NOTA 3: Alguns sistemes de mesura poden utilitzar-se amb diversos procediments de mesura.

**validació:** verificació que els requisits especificats són adequats per un determinat ús

EXEMPLE: Un procediment de mesura utilitzat normalment per mesurar la concentració de massa de proteïna en l'orina pot ser validat per fer la mesura de la concentració de massa d'aquest component en el líquid cefaloraquidi.

**verificació:** provisió de proves objectives que una determinada entitat satisfà uns requisits especificats

NOTA 1: L'entitat pot ser un procés, un procediment de mesura, un material, un compost o un sistema de mesura.

NOTA 2: Els requisits especificats poden ser les especificacions d'un fabricant.

### **Requisits que ha de complir el fabricant**

La utilització d'un sistema de mesura determinat ha de comportar un procés previ en què els procediments de mesura de cadascuna de les magnituds que s'hi mesurin hagin estat efectuats i s'hagi constatat que els resultats s'ajusten als requisits establerts amb caràcter obligatori, per disposicions legals, o bé que són recomanacions de les organitzacions científiques nacionals o internacionals (5). En el cas que no hi hagi requisits objectius per poder-s'hi acollir el propi laboratori els haurà d'establir. Quan un sistema de mesura presenta la marca "CE" el fabricant ha tingut cura d'aquestes accions i ha de fer constar el grau de compliment d'aquests requisits en la informació associada al producte, com ara prospectes, manuals o webs.

### **Comprovacions que ha de fer el laboratori**

El laboratori clínic que incorpora un sistema de mesura ha de revisar la documentació aportada pel fabricant i veure que s'ajusta a les seves necessitats.

EXEMPLE: Una empresa fabrica un analitzador i els reactius, material fungible i calibradors necessaris per mesurar la concentració de colesterol en el sèrum o el plasma. En la seva documentació tècnica s'especifica que la imprecisió intraserial és igual o inferior a 1,5 %, que la imprecisió interserial és igual o inferior al 2,5 % i que l'error sistemàtic és igual o inferior al 1,2 %. Com que, segons els requisits de l'organització alemanya Bundesärztekammer —adoptats per l'Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic—, per a la mesura del colesterol en sèrum la imprecisió interdiària màxima admissible és del 3 % i l'error sistemàtic màxim admissible és del 3 %, el laboratori farà constar en el procediment o instrucció de treball que el sistema és adequat als requisits establerts.

Malgrat que el fabricant ha d'haver validat els sistemes de mesura que subministra, el laboratori clínic que els incorpori haurà de comprovar que funcionen satisfactòriament un cop instal·lats. Si el fabricant s'encarrega de la

posada en funcionament d'un sistema de mesura, haurà de comprovar i lliurar un certificat conforme el sistema compleix amb els requisits especificats i que, per tant, no hi ha hagut cap desperfecte en el procés de transport i muntatge.

Si la instal·lació corre a càrrec del propi laboratori, és aquest qui haurà de fer les comprovacions amb els seus propis recursos i registrar-ho de manera intel·ligible, verificant que el sistema de mesura funciona satisfactòriament en les condicions particulars, preanalítiques i ambientals, mitjançant l'estimació de la imprecisió intraserial i de l'error sistemàtic. Cal tenir en compte que un sistema de mesura inclou un instrument de mesura així com reactius i material auxiliar. Així, doncs, aquest procés s'ha d'efectuar per a cadascuna de les magnituds que el laboratori mesuri amb un analitzador.

Com que no s'han trobat recomanacions de referència en les que es puguin basar la manera com s'ha de fer aquest procés de verificació, la Comissió d'Harmonització de la Unitat de Negoci Corporatiu de Suport al Diagnòstic i al Tractament de l'Institut Català de la Salut ha proposat els criteris que es descriuen a continuació, basats en el judici professional consensuat dels seus membres.

Per a l'estudi de la imprecisió intraserial s'utilitzarà una mostra de sèrum o plasma amb valors dins dels intervals de referència fisiològic corresponents, o propers als seus límits. El procés de verificació consistirà en una sèrie de com a mínim deu mesures de les magnituds biològiques de què es tracti. El sistema de mesura es considerarà verificat quan el coeficient de variació sigui inferior o igual al coeficient de variació intraserial que el fabricant declari en la seva documentació tècnica, multiplicat per 1,2.

EXEMPLE: En la documentació tècnica de l'exemple anterior s'especifica que la imprecisió intraserial és igual o inferior al 1,5 %. Per poder verificar que un cop instal·lat el sistema compleix les característiques estipulades pel fabricant s'efectuen una sèrie de mesures del sèrum d'un pacient que no presenta cap tipus de dislipèmia, obtenint els resultats següents (mmol/L):

4.28	4,26	4.12	4,29	4.3	4,35	4.21	4,21	4.19	4,18
------	------	------	------	-----	------	------	------	------	------

Mitjana	4,24 mmol/L
Desviació estàndard	0,069 mmol/L
Coeficient de variació	1,6 %

Atès que la imprecisió intraserial considerada admissible és  $1,5 \% \times 1,2 = 1,8 \%$  i que s'ha obtingut un valor de 1,6 %, s'accepta que el sistema manté el valor declarat pel fabricant per a la imprecisió intraserial.

L'error sistemàtic s'estimarà a partir de tres resultats de mesura, obtinguts en tres sèries de mesura diferents, d'un material de control amb valors inclosos o molt propers a l'interval de referència fisiològic. La diferència entre la mitjana dels resultats de les tres mesures i el valor declarat, dividit pel valor declarat, representa l'error sistemàtic relatiu. Per tal que aquest error sistemàtic relatiu es consideri acceptable caldrà que sigui inferior o igual a l'error sistemàtic relatiu (a concentracions fisiològiques) que el fabricant declara en la seva documentació tècnica, multiplicat per 1,2.

EXEMPLE: En la documentació tècnica de l'exemple anterior s'especifica que l'error sistemàtic admissible ha de ser igual o inferior a 1,3 %.

Per poder verificar que un cop instal·lat el sistema de mesura manté el valor sistemàtic relatiu declarat pel fabricant s'efectuen una sèrie de mesures en un material de control amb un valor declarat pel fabricant per al mateix sistema de mesura igual a 4,11 mmol/L. Efectuades tres mesures en tres sèries diferents s'obtenen els resultats següents (mmol/L):

4.28	4,26	4.12
------	------	------

Mitjana	4,22 mmol/L
Error sistemàtic	0,11 mmol/L
Error relatiu	2,6 %

Atès que l'error sistemàtic relatiu admissible és  $1,3 \% \times 1,2 = 1,6 \%$  i que en el procés de verificació s'ha obtingut un valor de 2,6 % es conclou que el sistema no manté el valor declarat pel fabricant per a l'error sistemàtic a concentracions fisiològiques. Caldrà, doncs, revisar el sistema de mesura per corregir la desviació.

Tot i que s'accepta l'ús d'un sistema de mesura amb finalitats assistencials si s'ha superat la verificació de la imprecisió intraserial i l'error sistemàtic, quan s'hagin efectuat més de 20 sèries de mesures caldrà fer una estimació de la imprecisió interserial, valorant-la en funció de la imprecisió interserial declarada pel fabricant, multiplicada per 1,2.

EXEMPLE: En la documentació tècnica de l'exemple anterior s'especifica que la imprecisió interserial és igual o inferior al 2,5 %. Per poder verificar que un cop instal·lat el sistema compleix les característiques estipulades pel fabricant es recullen els resultats del control durant vint dies consecutius, obtenint-se els valors següents (mmol/L):

4.26	4,12	4.29	4,44	4.35	4,21	4.21	4,22	4.18
4.24	4,03	4.31	4,06	4.20	4,21	4.21	4,40	4.03

Mitjana	4,21 mmol/L
Desviació estàndard	0,11 mmol/L
Coefficient de variació	2,6 %

Atès que la imprecisió interserial admissible és  $2,5 \% \times 1,2 = 3,0 \%$  i que s'ha obtingut un valor de  $2,6 \%$ , s'accepta que el sistema manté el valor declarat pel fabricant per a la imprecisió interserial a concentracions fisiològiques i per tant pot seguir en funcionament.

Les característiques metrològiques dels sistemes de mesura han de ser facilitades pels fabricants. Si no estan informades en la documentació que distribueixen als clients, o que es pot obtenir de la seva web, el laboratori ha de demanar-la explícitament i el fabricant els l'ha de lliurar, atès que la directiva europea exigeix que el fabricant disposi d'aquestes dades.

## Referències

1. International Organization for Standardization. Medical laboratories — particular requirements for quality and competence. ISO 15189. Geneva: ISO; 2007.
2. European Parliament, Council of European Union. Directive 98/79 of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices. Official Journal of European Communities 1998;(7.12.98):L331/1-L331/37. [Versió espanyola a <<http://www.ffii.nova.es/puntoinfomcyt/Directivas.asp?Directiva=98/79/CE>>].
3. European Diagnostics Manufacturers Association. Laboratory accreditation. EDMA Position paper. 2007-10-12. <[http://www.edmaivd.be/fileadmin/upl\\_documents/Position\\_Papers/Accrediation\\_Position\\_Paper\\_FINAL.pdf](http://www.edmaivd.be/fileadmin/upl_documents/Position_Papers/Accrediation_Position_Paper_FINAL.pdf)>.
4. International Bureau of Weights and Measures, International Electrotechnical Commission, International Laboratory Accreditation Cooperation, International Organization for Standardization, International Organization of Legal Metrology, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, International Union of Pure and Applied Chemistry, International Union of Pure and Applied Physics. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM). ISO/IEC Guide 99:2007. ISO: Ginebra; 2008.

5. Haeckel R. Verification, validation and evaluation of analytical procedures in laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2004;42:111-2.

---

Citació recomanada per a aquest document:

Miró Balagué J, Fuentes Arderiu X, Jordi Baiges A, Martínez Casademont M, Pastor Ferrer C, Pérez Remón, *et al.* Guia per a la verificació dels sistemes de mesura de magnituds biològiques per a l'acreditació segons la norma ISO 15189. In vitro veritas, 2009;10, art. 113:<[www.acclc.cat/](http://www.acclc.cat/)>